

**ANDERSON ROBERTO DALLAZEN**

**Aplicação do mapa T1 para avaliação estrutural do  
miocárdio após revascularização cirúrgica  
com e sem circulação extracorpórea:  
estudo com ressonância magnética cardíaca**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cury Rezende

**São Paulo**

**2022**

**ANDERSON ROBERTO DALLAZEN**

**Aplicação do mapa T1 para avaliação estrutural do  
miocárdio após revascularização cirúrgica  
com e sem circulação extracorpórea:  
estudo com ressonância magnética cardíaca**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cury Rezende

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dallazen, Anderson Roberto

Aplicação do mapa T1 para avaliação estrutural do miocárdio após revascularização cirúrgica com e sem circulação extracorpórea : estudo com ressonância magnética cardíaca / Anderson Roberto Dallazen. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Paulo Cury Rezende.

Descritores: 1.Ressonância magnética cardíaca  
2.Mapa T1 3.Doença da artéria coronariana  
4.Revascularização miocárdica 5.Ponte de artéria coronariana sem circulação extracorpórea 6.Circulação extracorpórea 7.Troponina I

USP/FM/DBD-160/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# Dedicatória

---

---

A minha família, João, Helmi e Gisele, que proporcionaram a construção desta base sólida e consistente, fundamental para enfrentamento das dificuldades e orientação nos caminhos que me trouxeram até aqui.

A minha esposa Yaskára e meus filhos Vicente e Enrico, partes que compõem o todo que sou, personificação do amor verdadeiro e incondicional.

“A luta e a perseverança levam à vitória”

Helmi E. Dallazen

## Agradecimentos

---

---

Ao **Prof. Dr. Whady A. Hueb**, pela oportunidade de fazer parte da família MASS, pela perseverança incansável de ensinar, pela busca constante de perfeição, pelas lições de vida, pelo respeito e pelo comprometimento com a ciência. Pessoa muito além do mestre!

A meu Grande amigo, orientador, por quem tenho grande admiração e respeito, **Dr. Paulo Cury Rezende**, pela amizade, honestidade, comprometimento e por estar sempre a meu lado nesse processo todo. Sem você “Paulão”, nada disso aconteceria.

A meus pais, **João Luiz Dallazen e Helmi Erica Dallazen**, os responsáveis pela minha educação, pelo amor incondicional dedicado-me, por me ensinarem os valores corretos, por me encorajarem a nunca desistir e por jamais se afastarem de mim, mesmo nos piores momentos.

A minha irmã, **Gisele Carine Dallazen**, pela amizade, solidariedade e amor forte, resistente e verdadeiro. Por dividir comigo, todas as vitórias e derrotas durante grande parte de minha vida.

A minha esposa **Yaskára Tavares Iaquito**, mãe de meus filhos, minha companheira, confidente, amiga, mulher guerreira, batalhadora, honesta e amorosa. Obrigado pelo amor incondicional, pelo companheirismo, por manter as coisas em ordem nos momentos difíceis, por fazer o impossível para que eu pudesse desenvolver meu trabalho e, em muitos momentos, privar-se de seu bem-estar em favor de nossa família e de nossas obrigações.

A meus filhos **Vicente Iaquito Dallazen e Enrico Iaquito Dallazen**, por serem a personificação do amor incondicional e verdadeiro e nossa inspiração e motivação diárias.

A toda Família MASS, uma verdadeira família, especialmente as “meninas” **Eliana, Myrthes, Marcela, Laura** pela disponibilidade, amizade, carinho e pela ajuda em tempo integral. Sem vocês, nada disso seria possível!

A meus amigos **Gustavo Boros e Fernando Ribas**, pela amizade e ajuda fundamental, sem a qual nada disso teria acontecido.

Ao **Dr. Eduardo Gomes Lima**, por me encorajar a seguir o caminho da pós-graduação e por ser a primeira pessoa a me apresentar ao MASS e ao Prof. Dr. Whady. Foi isso que deu início a tudo e sou-lhe muito grato.

Finalmente, ao Incor e aos queridos pacientes, que são os verdadeiros responsáveis por possibilitar-me o desenvolvimento dos estudos e a aprimoração da prática médica. Todos são muito importantes. A exposição, muitas vezes, ao desconhecido, superando medos, confiando cegamente nos profissionais, em favor de um bem maior!

# Normatização

---

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas e títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# Sumário

---

---

Lista de abreviaturas e siglas.....	viii
Lista de símbolos.....	ix
Lista de figuras.....	x
Lista de tabelas.....	xii
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Mapa T1.....	3
1.2 Mapa T1 nativo.....	3
1.3 Fração de volume extracelular (ECV).....	4
1.4 O papel da Circulação extracorpórea (CEC) no desenvolvimento de injúria miocárdica.....	5
2 OBJETIVO.....	7
3 MÉTODOS.....	9
3.1 Seleção dos pacientes e considerações éticas.....	10
3.2 Revascularização do miocárdio.....	12
3.3 Ressonância magnética cardíaca e Mapa T1.....	13
3.4 Aquisição de dados.....	13
3.5 Marcadores de necrose miocárdica.....	15
3.6 Hematócritos.....	16
3.7 Eletrocardiograma.....	16
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	17
5 RESULTADOS.....	20
6 DISCUSSÃO.....	34
6 CONCLUSÃO.....	40
7 REFERÊNCIAS.....	42



# Listas

---

---

## ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Artéria descendente anterior
AHA	<i>American Heart Association</i>
ATIE	Artéria torácica interna esquerda
AUC	Área sobre a curva total
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	Circulação extracorpórea
CKMB-Massa	Creatino-fosfoquinase fração MB - Massa
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
ECG	Eletrocardiograma
ECV	Fração de volume extracelular
DAC	Doença arterial coronária
DM-2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HT	Hematócrito
InCor	Instituto do Coração

LSN	Limite superior da normalidade
MASS	<i>Medicine Angioplasty Surgery Study</i>
MOLLI	<i>Modified Look-Locker Inversion Recovery</i>
RF	Radiofrequência
RMC	Ressonância magnética cardíaca
ROI	<i>Region of interest</i>
TnI	Troponina I
VDFIVE	Volume diastólico final indexado do Ventrículo esquerdo
VDFIVD	Volume diastólico final indexado do Ventrículo direito
VE	Ventrículo Esquerdo

## SÍMBOLOS

>	maior que < menor que
g	grama
Kg	quilograma
$\lambda$	Lambda
mg/dl	miligrama por decilitro
min	minutos
ml/m <sup>2</sup>	mililitro por metro quadrado
mmol/Kg	milimol por quilograma
ms	milissegundos
ng/ml	nanograma por mililitro
%	Porcentagem
rpm	rotações por minuto

## FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Mapeamento T1, a partir da técnica MOLLI, pós-intervenção, de um paciente submetido à cirurgia com circulação extracorpórea (CEC). À esquerda e à direita: traçados manuais epicárdicos (linha verde) e endocárdico (linha vermelha) e <i>blood pool</i> (linha laranja) delimitando o ROI ( <i>region of interest</i> ) da análise realizada no eixo curto ventricular; construção do mapa T1 nativo cálculo da fração de volume extracelular (ECV), respectivamente, com segmentação proposta pela <i>American Heart Association</i> (AHA).....	13
<b>Figura 2 -</b>	Diagrama de seleção dos pacientes .....	21
<b>Figura 3 -</b>	Diagrama de caixas dos valores de T1 nativo antes e após os procedimentos, nos dois grupos. ....	23
<b>Figura 4 -</b>	Diagrama de caixas dos valores da fração de volume extracelular (ECV) antes e após os procedimentos nos dois grupos. ....	24
<b>Figura 5 -</b>	Diagrama de caixas dos valores de hematócrito (HT) antes e após os procedimentos nos dois grupos. ....	25
<b>Figura 6 -</b>	Diagrama de caixas dos valores do coeficiente de partição Lamda ( $\lambda$ ) antes e após os procedimentos nos dois grupos .....	26
<b>Figura 7 -</b>	Diagrama de caixas dos valores de Creatino-fosfoquinase fração MB – Massa (CKMB-Massa) pico, após os procedimentos nos dois grupos. ....	28
<b>Figura 8 -</b>	Diagrama de caixa dos valores de Troponina I pico, após os procedimentos nos dois grupos. ....	28
<b>Figura 9 -</b>	Diagrama de dispersão dos valores de pico da Creatino-fosfoquinase fração MB – Massa (CKMB-Massa) e T1 nativo, após os procedimentos do grupo total de pacientes .....	32
<b>Figura 10 -</b>	Diagrama de dispersão dos valores de pico da Creatino-fosfoquinase fração MB – Massa (CKMB-Massa) e da fração de volume extracelular (ECV), após os procedimentos do grupo total de pacientes. ....	32

- Figura 11** - Diagrama de dispersão dos valores de pico da Creatinofosfoquinase fração MB – Massa (CKMB-Massa) e do coeficiente de partição Lambda ( $\lambda$ ), após os procedimentos do grupo total de pacientes. ....33
- Figura 12** - Diagrama de dispersão dos valores de pico da Creatinofosfoquinase fração MB – Massa (CKMB-Massa) e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), após os procedimentos do grupo total de pacientes. ....33

## TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Características clínicas iniciais dos pacientes. ....	22
<b>Tabela 2 -</b>	Parâmetros da ressonância magnética cardíaca (RMC) antes e após os procedimentos no grupo de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) sem circulação extracorpórea (CEC). ....	27
<b>Tabela 3 -</b>	Parâmetros da ressonância magnética cardíaca (RMC) antes e após os procedimentos no grupo de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com circulação extracorpórea (CEC). ....	27
<b>Tabela 4 -</b>	Valores mais elevados (pico) de biomarcadores cardíacos (troponina I e CKMB-Massa) e área sobre a curva total de proteína C reativa (PCR), após os procedimentos de ambos os grupos .....	29
<b>Tabela 5 -</b>	Valores de Creatino-fosfoquinase fração MB – Massa (CKMB-Massa) e achados da ressonância magnética cardíaca (RMC) antes e após as cirurgias em pacientes estratificados de acordo com o pico de CKMB-Massa maiores que 10 vezes o URL (Upper reference limit). ....	30
<b>Tabela 6 -</b>	Valores de Creatino-fosfoquinase fração MB – Massa (CKMB-Massa) e achados da ressonância magnética cardíaca (RMC) antes e após as cirurgias em pacientes estratificados, de acordo com o pico de CKMB-Massa menores que 10 vezes o URL (Upper reference limit). ....	30

# Resumo

---

---

Dallazen RD. *Aplicação do mapa T1 para avaliação estrutural do miocárdio após revascularização cirúrgica com e sem circulação extracorpórea: estudo com ressonância magnética cardíaca* [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** A associação entre a liberação de marcadores de necrose e dano estrutural miocárdico, após cirurgias de revascularização, na ausência de infarto agudo documentado (novo realce tardio), permanece incerta. **Objetivo:** Aplicar o Mapa T1 para avaliação estrutural do miocárdio antes e após cirurgias de revascularização com e sem circulação extracorpórea (CEC) e relacionar seus valores com a liberação de marcadores de necrose miocárdica. **Métodos:** Setenta e seis pacientes com doença arterial coronariana multiarterial estável e função ventricular sistólica preservada, foram incluídos nesta análise. Pacientes com realce tardio ou edema nas ressonâncias pré e/ou pós-procedimentos foram excluídos do estudo. Mapeamento T1, troponina I (TnI), creatino-fosfoquinase fração MB-Massa (CKMB-Massa) e dimensões e função ventricular foram mensurados antes e após os procedimentos. **Resultados:** Dos 76 pacientes incluídos, 44 foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC e 32 com CEC; 52 eram homens (68,4%), a média de idade foi  $63 \pm 8,5$  anos. Nos dois grupos, a mediana dos valores de T1 nativo foi semelhante antes e após as cirurgias. Houve um aumento significativo dos valores da fração de volume extracelular (ECV), após os procedimentos, explicado pela diminuição dos níveis dos hematócritos relacionados às cirurgias. O coeficiente de partição lambda não apresentou diferença significativa de seus valores, após as cirurgias em nenhum dos dois grupos. As médias do pico de liberação de TnI e CKMB massa foram significativamente maiores após as cirurgias com CEC quando comparadas às sem CEC (3,55 [2,12–4,9] vs 2,19 [0,69–3,4],  $P = 0,009$  e 28,7 [18,2–55,4] vs. 14,3 [9,3–29,2],  $P = 0,009$ , respectivamente). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi semelhante em ambos os grupos antes e após as cirurgias. **Conclusão:** Na ausência de infarto do miocárdio documentado ou edema, o mapeamento T1 não identificou dano tecidual estrutural miocárdico após cirurgias de revascularização com ou sem circulação extracorpórea, a despeito da liberação excessiva de marcadores de necrose.

**Descritores:** Ressonância magnética cardíaca; Mapa T1; Doença da artéria coronariana; Revascularização miocárdica; Ponte de artéria coronariana sem circulação extracorpórea; Circulação extracorpórea; Troponina I.

# Abstract

---

---

Dallazen RD. *Application of the T1 map for structural assessment of the myocardium after surgical revascularization with and without cardiopulmonary by-pass: study with cardiac magnetic resonance* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**Background:** The association between the release of cardiac biomarkers and myocardial tissue damage after coronary artery bypass grafting (CABG) in the absence of myocardial infarction remains unclear. **Objective:** We aimed to identify whether the release of biomarkers is associated with cardiac tissue damage by assessing myocardial microstructure on T1 mapping after on-pump (ONCAB) and off-pump CABG (OPCAB). **Methods:** Seventy-six patients with stable multivessel coronary artery disease and preserved systolic ventricular function were included. T1 mapping, high-sensitive cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase myocardial band mass (CK-MB), and ventricular dimensions and function were measured before and after the procedures. Patients with delayed gadolinium enhancement or edema on pre- and/or post-procedures MRIs were excluded from the study. **Results:** Of the 76 patients, 44 underwent OPCAB, and 32 ONCAB; 52 were men (68.4%), and age was  $63 \pm 8.5$  years. In both OPCAB and ONCAB the median native T1 values were similar before and after surgeries. There was a significant increase in extracellular volume values after the procedures, which was explained by the decrease in hematocrit levels during the second cardiac magnetic resonance. The lambda partition coefficient showed no significant difference after the surgeries. The median peak release of cTnI and CK-MB were significantly higher after ONCAB than after OPCAB (3.55 [2.12–4.9] vs 2.19 [0.69–3.4],  $P=.009$  and 28.7 [18.2–55.4] vs. 14.3 [9.3–29.2],  $P=.009$ , respectively). Left ventricular ejection fraction was similar in both groups before and after surgery. **Conclusion:** In the absence of documented myocardial infarction, T1 mapping did not identify structural tissue damage after surgical revascularization with or without cardiopulmonary bypass, despite the excessive release of cardiac biomarkers.

**Descriptors:** Cardiac magnetic resonance imaging; T1 map; coronary artery disease; Myocardial revascularization; Coronary artery bypass off-pump; Extracorporeal circulation; Troponin I.

# 1 Introdução

---

---



## 1 INTRODUÇÃO

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é um método de imagem amplamente utilizado em cardiologia na última década <sup>(1)</sup>. Vem sendo considerada como padrão-ouro para avaliação anatômica e funcional do coração <sup>(2)</sup>.

Seu principal fundamento físico consiste na capacidade de orientação espacial dos prótons de hidrogênio do tecido estudado por meio da ação de um campo magnético externo de intensidade pré-determinada.

Com a emissão de pulsos de radiofrequência (RF) ocorre a desorientação e reorientação destes prótons ao longo dos eixos x e y do plano cartesiano. A partir disso, obtêm-se os tempos de relaxamento transversal e longitudinal, identificados como T1 e T2, respectivamente. Esta movimentação de prótons gera um sinal captado pelo aparelho que é convertido em imagens <sup>(3)</sup>. Isso possibilita à RMC apresentar-se, como um modelo acurado de avaliação da função e da estrutura do coração <sup>(2)</sup>.

Por outro lado, esta ferramenta possui algumas limitações. As imagens obtidas são construídas a partir de dados qualitativos, a intensidade de cada sinal é baseada em uma escala cinza arbitrária. Assim, para que uma área anormal possa ser visualizada, é necessário que esta seja contraposta a outra área de tecido considerado normal <sup>(2, 4-6)</sup>. Nessa direção, doenças que acarretam alterações estruturais difusas do miocárdio, como a fibrose intersticial, são de difícil detecção pelas técnicas-padrão de obtenção

de imagem, uma vez que a imagem gerada pela RMC pode ser isoíntensa e, equivocadamente, interpretada como normal <sup>(7)</sup>.

## 1.1 MAPA T1

Com o intuito de superar estas limitações, foi desenvolvido um novo método de obtenção de imagem chamado de mapeamento T1 (mapa T1). Este modelo compreende a avaliação do T1 nativo e da fração de volume extracelular (ECV).

O mapa T1 mede tempos de relaxação de prótons pixel a pixel, em milissegundos, por meio de uma escala de valores padronizada <sup>(7)</sup>. Isso resulta em dados que fornecem uma análise quantitativa da imagem. Para esta análise, são reconhecidas diversas técnicas de aquisição do mapa T1, todas com o mesmo princípio físico envolvido. A mais utilizada é a chamada MOLLI (*modified Look-Locker inversion-recovery*), introduzida em 2004 <sup>(8)</sup>.

Dessa forma, o mapeamento T1 cardíaco tem a propriedade de quantificar os processos patológicos que envolvem o miocárdio. Isto posto, admite-se que esse modelo amplie a capacidade da RMC na identificação de alterações estruturais do tecido cardíaco <sup>(9)</sup>.

## 1.2 T1 NATIVO

O T1 nativo constitui a fase inicial de aquisição de imagem, antes da administração de contraste. Seus valores representam sinais provenientes

dos compartimentos intracelular e extracelular (incluindo interstício e intravascular) e refletem diferenças intrínsecas nas propriedades dos tecidos <sup>(10)</sup>.

Os valores elevados de T1 nativo podem indicar o aumento do espaço extracelular. Em especial, nas situações de edema tecidual, inflamação, fibrose difusa ou focal e deposição intersticial de proteínas amiloides. Por outro lado, seus valores podem estar diminuídos, quando há acúmulo de ferro e/ou deposição de gordura intracelular, como na doença de Anderson-Fabry. Adicionalmente, os valores do T1 nativo também podem variar, de acordo com a intensidade do campo magnético aplicado e com a técnica de aquisição de imagem utilizada.

Dessa forma, considera-se que o T1 nativo possa acrescentar dados às técnicas convencionais de obtenção de imagens na identificação de alterações teciduais miocárdicas <sup>(11)</sup>.

### **1.3 ECV (EXTRACELLULAR VOLUME FRACTION – FRAÇÃO DE VOLUME EXTRACELULAR)**

A fração de volume extracelular (*Extracellular volume fraction – ECV*) é obtida a partir de dados do T1 nativo, após a injeção intravenosa de contraste corrigido pelo valor do hematócrito. Este último é intrinsecamente relacionado ao cálculo de T1 do sangue. Assim, a mensuração do ECV requer a quantificação do T1 do miocárdio e do sangue, antes e após a administração de contraste <sup>(4)</sup>.

Teoricamente, o ECV tem a capacidade de identificar informações dos componentes intersticial e celular do miocárdio e refletir as alterações limitadas ao interstício <sup>(9-10)</sup>. Na ausência de fluídos anormais ou depósitos proteicos, seu aumento parece estar relacionado, na maioria dos casos, à deposição de colágeno na matriz extracelular <sup>(12-16)</sup>.

Adicionalmente, a identificação do colágeno observado por esse método, no interstício, possui uma correlação positiva com a avaliação histológica obtida pela biópsia endomiocárdica <sup>(17)</sup>. Sendo assim, esta ferramenta pode ser considerada como um marcador de alterações ultra-estruturais do tecido cardíaco <sup>(12)</sup>.

#### **1.4 O PAPEL DA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA (CEC) NO DESENVOLVIMENTO DE INJÚRIA MIOCÁRDICA**

Admite-se que as intervenções cardíacas com a utilização da circulação extracorpórea (CEC) impõem danos estruturais e funcionais ao tecido cardíaco, uma vez que ocorre uma liberação excessiva de marcadores de necrose miocárdica imediatamente após os procedimentos <sup>(18-19)</sup>. Além disso, a CEC contribui para o desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica, com liberação de citocinas, mediadores pró-inflamatórios e ativação do sistema complemento <sup>(20-23)</sup>. Estas alterações podem ser consideradas como as responsáveis, pelo menos em parte, pela gênese de uma grande parte das desordens na arquitetura do miocárdio, como a disfunção celular e necrose tecidual <sup>(24)</sup>.

Estudo recente realizado em nosso meio identificou que o uso da CEC esteve associada a uma maior liberação de marcadores de necrose miocárdica quando comparados a intervenções sem o uso desse circuito <sup>(25)</sup>. Estes dados reiteram a hipótese de que a CEC possa ter influência no desenvolvimento de injúria tecidual <sup>(26)</sup>. Todavia, à luz das informações fornecidas pelos métodos de imagem não invasivos disponíveis para avaliação do tecido cardíaco, a real relação entre a liberação de biomarcadores e o desenvolvimento de lesão tecidual miocárdica, na ausência de edema ou novo realce tardio, permanece incerta. Nessa direção, em razão de sua grande acurácia, postula-se que o mapa T1 possa ser capaz de identificar ou afastar, de forma refinada e precisa, a presença de alterações ultra-estruturais no miocárdio, após as intervenções cirúrgicas.

## **2 Objetivo**

---

---

## **2 OBJETIVO**

Aplicar o Mapa T1 para avaliação estrutural do miocárdio antes e após as cirurgias de revascularização com e sem circulação extracorpórea e relacionar seus valores com a liberação de marcadores de necrose miocárdica.

## **3 Métodos**

---

---



## **3 MÉTODOS**

### **3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Trata-se de uma análise retrospectiva de dados de pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC), referenciados para cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com e sem circulação extracorpórea.

Os pacientes incluídos no estudo foram selecionados do ambulatório do Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos apresentavam-se clinicamente estáveis e tinham indicação formal de cirurgia. Além do diagnóstico anatômico de DAC, eles tinham diagnóstico de isquemia miocárdica documentada por métodos não invasivos ou por diagnóstico clínico de angina estável classe II ou III, conforme a Canadian Cardiovascular Society. Para inclusão, foram considerados os pacientes portadores de doença arterial coronariana com estenoses proximais de vasos epicárdicos superiores a 70% e função ventricular preservada. Além disso, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi considerada preservada a partir de índices superiores a 55% obtidos pela ressonância magnética cardíaca.

Nesta amostra não foram incluídos pacientes com necessidade de revascularização de urgência, infarto agudo do miocárdio nos últimos seis meses, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea prévia, lesão valvar moderada ou grave, doença renal crônica (creatinina igual ou superior

a 2,0 mg/dl), doença reumatológica em atividade, sepse suspeita ou manifesta, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda recente (nos últimos seis meses) ou expectativa de vida limitada. Além disso, pacientes que apresentavam contra-indicações para a realização da RMC em razão de claustrofobia ou presença de qualquer dispositivo metálico que impedisse a realização do exame, assim como os que se recusaram à realização do procedimento de intervenção também não foram incluídos no estudo. Para esta análise, em particular, foram excluídos os pacientes com a presença de realce tardio na primeira RMC e também aqueles com novo realce tardio ou edema na RMC realizada, após as intervenções cirúrgicas.

Todos os pacientes, que foram considerados apropriados para o estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado pelo Projeto MASS.

Este estudo é uma subanálise do estudo “Elevação dos Marcadores de Necrose Miocárdica Após Revascularização Cirúrgica e Percutânea em Ausência de Infarto do Miocárdio Manifesto” (MASS-V), aprovado pela Comissão Científica do InCor sob o N°3.736/11/154 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq) sob o N°8595/ 2012 e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o N° 2011/20.876-2. Todos os procedimentos foram realizados, de acordo com a declaração de Helsinque.

### 3.2 REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

O procedimento de revascularização cirúrgica do miocárdio foi realizado de modo eletivo, com ou sem o uso de CEC, com a mesma equipe de médicos cirurgiões, obedecendo à padronização da instituição com o objetivo de uniformização dos procedimentos. Tal padrão incluiu o mesmo tipo de estabilizador, o mesmo local de pinçamento da aorta e da coronária, bem como a mesma temperatura do paciente.

As cirurgias foram realizadas por cirurgiões com grande experiência em cirurgia de revascularização com CEC e sem CEC. Em todos os casos o acesso cirúrgico ao coração foi por meio de uma esternotomia mediana padrão. Todas as técnicas de incisão e fechamento foram idênticas, limitando a variabilidade entre os pacientes.

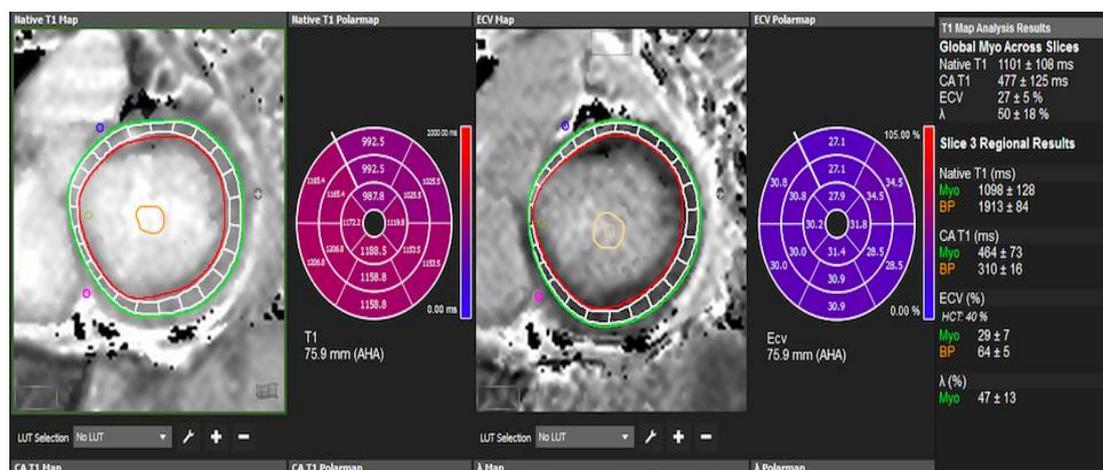
Nas intervenções sem CEC, foi utilizado o estabilizador Octopus. Assim, as extremidades distais dos braços de sucção do estabilizador foram colocadas sobre o coração em ambos os lados da artéria coronária alvo. As partes proximais foram fixas à mesa de operações e, por meio da aplicação de pressão negativa, a área alvo do coração foi imobilizada suficientemente para permitir que fosse feita uma construção segura da anastomose do enxerto com a artéria nativa.

### 3.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA E AQUISIÇÃO DO MAPA T1

Todos os pacientes foram submetidos à RMC antes e após a intervenção cirúrgica - durante a internação hospitalar. Para isso, foi utilizado um scanner de ressonância magnética de 1,5 Teslas (Philips Achieva®).

### 3.4 AQUISIÇÃO DE DADOS

O Mapa T1 foi adquirido a partir da obtenção de imagens, no eixo curto (segmentos basal, médio e apical), compostas pelo T1 nativo, T1 pós-contraste e cálculo do ECV. Um processo cuidadoso foi realizado para a demarcação dos contornos miocárdicos e da delimitação ROI (*region of interest*) (Figura 1).



**Figura 1** - Mapeamento T1, a partir da técnica MOLLI, pós-intervenção, de um paciente submetido a cirurgia com CEC. À esquerda e à direita: traçados manuais epicárdico (linha verde) e endocárdico (linha vermelha) e *blood pool* (linha laranja) delimitando o ROI (*region of interest*) da análise realizada no eixo curto ventricular; construção do mapa T1 nativo e ECV, respectivamente, com segmentação proposta pela *American Heart Association* (AHA)

A aquisição do T1 nativo foi obtida antes da administração do agente de contraste à base de gadolínio (GadoteratemeglumineGd-DOTA<sup>®</sup>, Guerbet SA<sup>®</sup>, France).

O T1 pós-contraste foi adquirido após 15 minutos da injeção do gadolínio administrado por via intravenosa (0,1 mmol por kg de peso corporal).

O cálculo do ECV foi realizado a partir da fórmula:  $ECV = \lambda \cdot (1 - \text{hematócrito})$ . O coeficiente de partição  $\lambda$  é obtido a partir do cálculo das diferenças de T1 miocárdico, pós-contraste e nativo, em relação às medidas de T1 do sangue. Conhecidos os valores do hematócrito, o ECV é obtido por meio da fórmula descrita acima.

Os hematócritos dos pacientes do presente estudo foram obtidos, imediatamente, antes da realização de ambas as ressonâncias (pré e pós-procedimento).

As análises do mapa T1 foram alcançadas a partir dos valores de T1 nativo e valores do ECV regional e global. A análise segmentar seguiu as recomendações da American Heart Association (AHA), que estabelece a divisão do Ventrículo Esquerdo (VE) em 16 segmentos. Por questões técnicas, em algumas imagens, apenas uma ROI do septo foi utilizada. Nestes casos, os valores de T1 nativo e ECV globais foram idênticos ao segmentar.

Para aquisição do Mapa T1, foi utilizada a técnica MOLLI, com padrão de amostragem 3(3)3(3)5, ou seja, os pulsos de inversão da magnetização longitudinal foram aplicados repetidamente ao longo de 17 batimentos

cardíacos, seguindo a sequência: três imagens adquiridas e três batimentos de pausa (sem imagens), seguidas de mais três imagens adquiridas e mais três batimentos de pausa e cinco imagens adquiridas ao final.

Todas as imagens de RMC foram analisadas utilizando-se o software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc. Calgary, Canadá). Os volumes diastólicos finais indexados do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito (VDFIVE e VDFIVD), massa e FEVE foram medidos por métodos-padrão <sup>(27)</sup>.

O método de aquisição e análise do Mapa T1 foi idêntico para todos os pacientes, assim como antes e após os procedimentos. As imagens foram analisadas por dois observadores experientes, com a adição de um terceiro quando o consenso não era obtido inicialmente, todos sem o conhecimento de dados bioquímicos e cirúrgicos.

### **3.5 MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA**

A coleta de amostras de sangue de cada paciente para aferição de troponina I (TnI) e creatino-fosfoquinase fração MB – Massa (CKMB-massa) foi realizada antes da cirurgia e após 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas do procedimento, totalizando sete coletas. Todas as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm durante 20 minutos e foram analisadas em até 2 horas, após a coleta. O imuno ensaio utilizado para dosagem de TnI foi ADVIA Centaur®, Siemens® Health Care Diagnostics, Tarrytown, NY, cujo valor limite inferior de detecção é 0,006 ng/mL. O valor do percentil 99 é 0,04 ng/mL e a porcentagem do coeficiente de variação é 10% a 0,03 ng/mL.

Em relação ao biomarcador CKMB-massa, o limite de detecção do imuno ensaio utilizado (AcuteCare® CK-MB assay Siemens®) foi 0,18 ng/mL e o valor do percentil 99 variável de acordo com o sexo, com valores de 3,8 ng/mL ao sexo feminino e 4,4 ng/mL masculino. A porcentagem do coeficiente de variação para CKMB-Massa especificado pelo fabricante foi 3,91% em 3,55 ng/mL e 3,61% em 80 ng/mL.

### **3.6 HEMATÓCRITOS**

Os hematócritos (HT) foram coletados, imediatamente, antes da realização da RMC, antes e após as cirurgias.

### **3.7 ELETROCARDIOGRAMA**

Os eletrocardiogramas (ECG) de 12 derivações foram realizados em cada paciente, antes do procedimento e 6, 12, 24, 36 e 48 horas depois da cirurgia. Foi considerada necrose miocárdica o surgimento de novas ondas Q e/ou novo bloqueio de ramo esquerdo (BRE). Para a identificação de nova onda Q, foi utilizado o código de Minnessota <sup>(28)</sup>.

## **4 Análise Estatística**

---

---



## 4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvio padrão ou medianas e intervalos interquartílicos. As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências relativas.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança. As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto à normalidade de sua distribuição pelo teste Shapiro-Wilk. Aquelas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste T de Student e as com distribuição assimétrica pelo teste Mann-Whitney. Além disso, os valores do Mapa T1 dos dois grupos foram correlacionados com a liberação de marcadores de necrose miocárdica, Tnl e CKMB-massa, após o procedimento, pelo método de Spearman.

Visto que no estudo MASS VI, os valores de CK-MB massa apresentaram melhor acurácia para o diagnóstico do infarto periprocedimento quando comparados aos valores de troponina. Elaboramos uma análise de sensibilidade a partir da estratificação dos pacientes do estudo entre aqueles que apresentaram valores de pico de CK-MB maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade e, aqueles cujos valores de pico, foram menores que 10 vezes o limite superior da normalidade. Foram comparados os resultados do mapa T1 e da RMC entre os dois grupos pelo teste T de Student quando a suposição de normalidade da distribuição das variáveis não foi rejeitada e pelo teste Mann-Whitney quando a normalidade da distribuição das variáveis foi rejeitada.

Os cálculos foram realizados com o programa R (versão 3.6.2, 12-12-2020; [www.R-project.org](http://www.R-project.org)) e os valores de probabilidade menores que 5% foram considerados significantes.

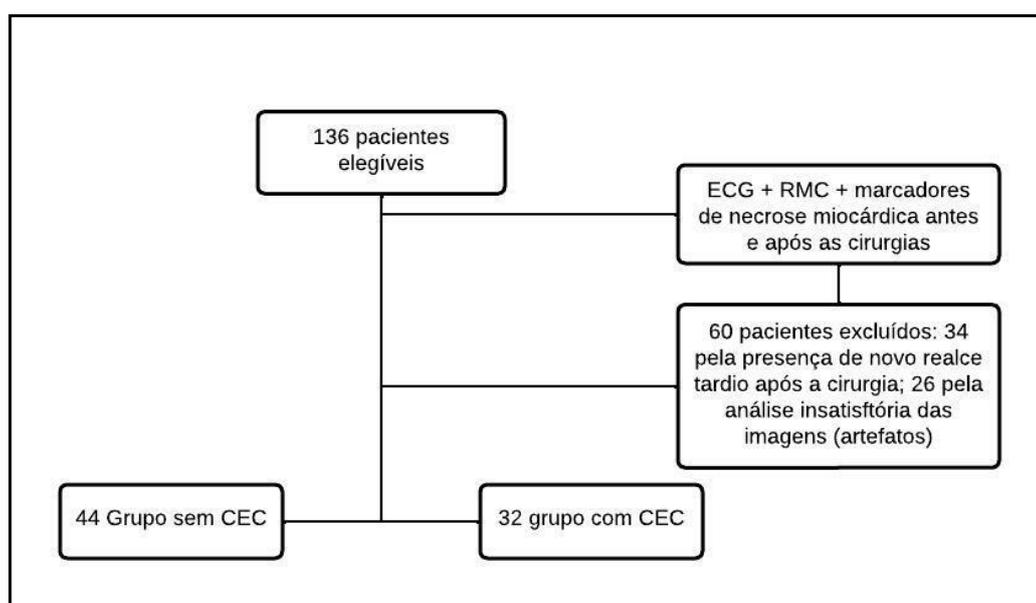
## **5 Resultados**

---

---

## 5 RESULTADOS

Entre maio de 2012 e março de 2014, 136 pacientes foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica eletiva e realização de RMC antes e após as intervenções. Destes, 36 pacientes foram excluídos em razão da presença de realce tardio ou edema e 24 por não aquisição do mapa T1 ou intensa quantidade de artefatos em um ou ambos os exames, inviabilizando a análise das imagens. Dos 76 pacientes restantes, 44 (58%) foram submetidos a CRM sem CEC e 32 (42%) a CRM com CEC (Figura 2).



ECG: Eletrocardiograma. RMC: Ressonância magnética cardíaca. CEC: circulação extracorpórea

**Figura 2** - Fluxograma de seleção dos pacientes

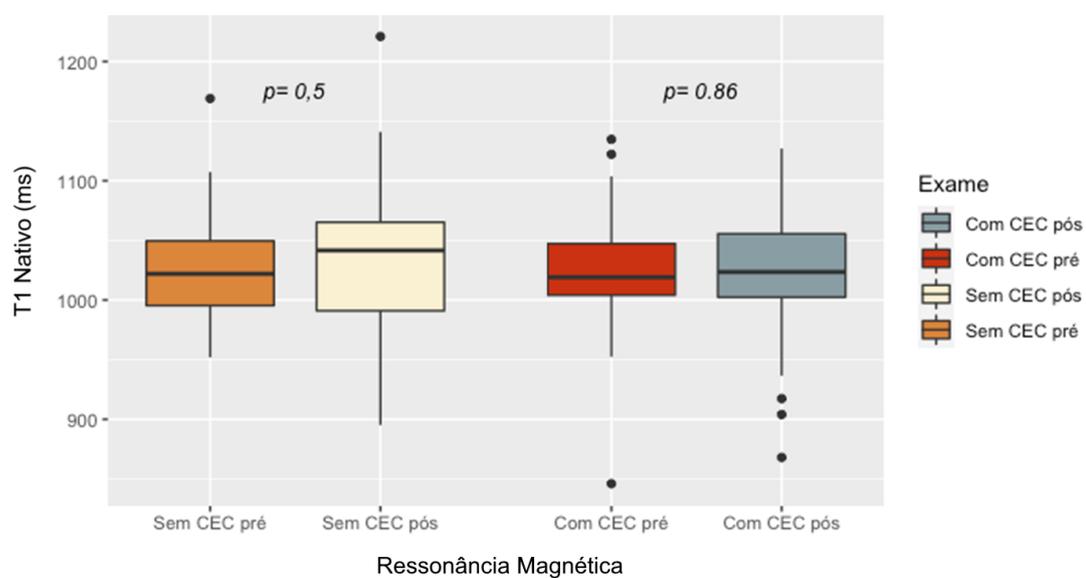
As características clínicas iniciais dos pacientes dos dois grupos estão apresentadas nos dados da Tabela 1. Destaca-se que todos os pacientes possuíam FEVE preservada e a maioria tinha  $\geq 3$  artérias epicárdicas comprometidas. Mais de 90% deles tinham comprometimento proximal em ADA. A maioria dos pacientes apresentava um *Syntax Score* intermediário, com uma mediana de valor discretamente maior no grupo com CEC. A maioria dos pacientes recebeu, em média, três enxertos cirúrgicos, e a quase a totalidade da amostra recebeu enxerto da ATIE-ADA.

**Tabela 1 - Características clínicas iniciais dos pacientes**

Características	Sem CEC (n=44)	Com CEC (n=32)	Valor de <i>p</i>
<b>Características demográficas</b>			
Idade (anos)	60 (9)	61 (7)	0,40
Sexo M (%)	(68)	(68)	0,93
<b>História médica pregressa</b>			
Tabagismo ativo (%)	29	28	0,45
HAS (%)	53	52	0,56
DM-2 (%)	28	31	0,61
FEVE (%)	0,62 (0,08)	0,63 (0,06)	0,58
Creatinina (mg/dl)	1,07 (0,28)	0,99 (0,22)	0,10
<b>Características angiográficas</b>			
Triarteriais (%)	(61)	(62)	0,13
Comprometimento de ADA (%)	(93)	(91)	0,46
<i>Syntax score</i>	21 (14,2–24)	25 (20–30,5)	0,002
<b>Dados cirúrgicos</b>			
Número de enxertos	2,95 (0,68)	3,53 (0,51)	<0,001
ATIE-ADA (%)	(95)	(100)	1
Tempo de CEC (min)		78,6 (23,2)	
Tempo de anoxia (min)		54,7 (18,1)	

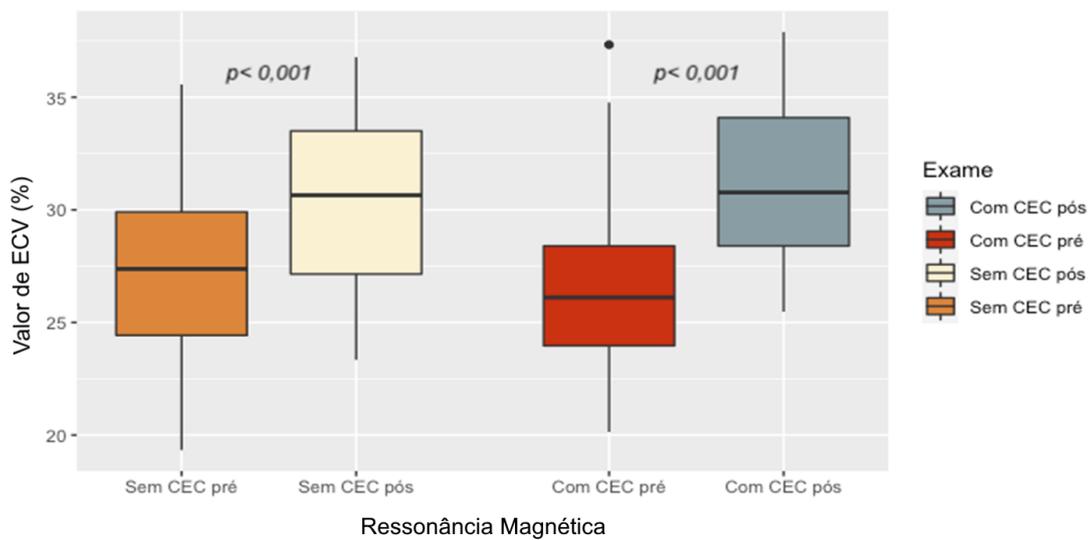
Valores são expressos como porcentagem (%), mediana e intervalos interquartis e média  $\pm$  desvio-padrão. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. DM-2: Diabetes Mellitus tipo 2. FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. ATEI-DA: artéria torácica interna esquerda, artéria descendente anterior. CEC: circulação extracorpórea.

No que se refere aos resultados obtidos a partir da RMC, destaca-se que a mediana dos valores de T1 nativo foi considerada dentro dos padrões da normalidade antes e após os procedimentos em ambos os grupos, sem diferença significativa na comparação entre eles (Figura 3).



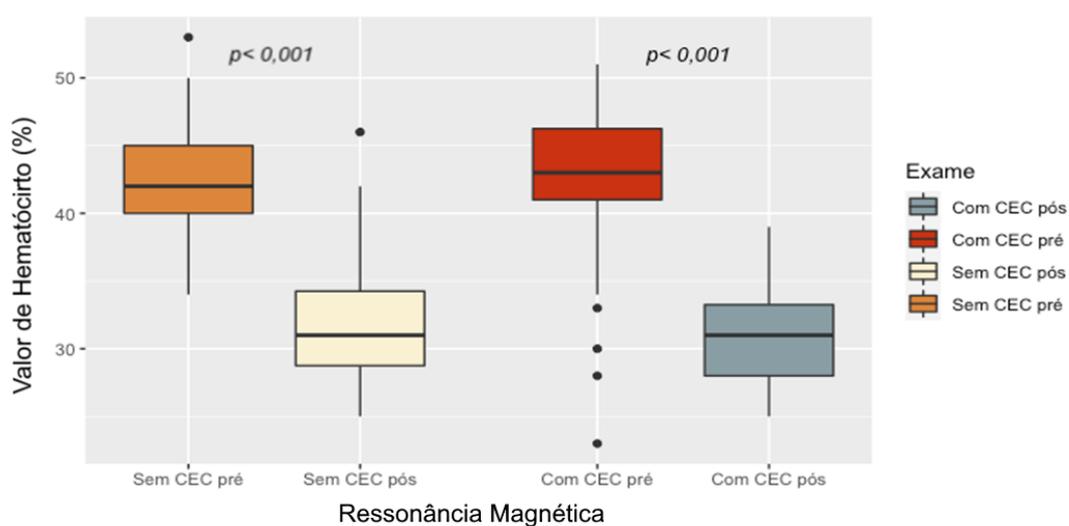
**Figura 3 -** Diagrama de caixas dos valores de T1 nativo (ms) antes e após os procedimentos, nos dois grupos

Os valores de ECV foram anormais e significativamente maiores, após os procedimentos nos dois grupos. Todavia, não houve diferença significativa nos valores na comparação entre os grupos (Figura 4).



**Figura 4 -** Diagrama de caixas dos valores de ECV (%) antes e após os procedimentos, nos dois grupos

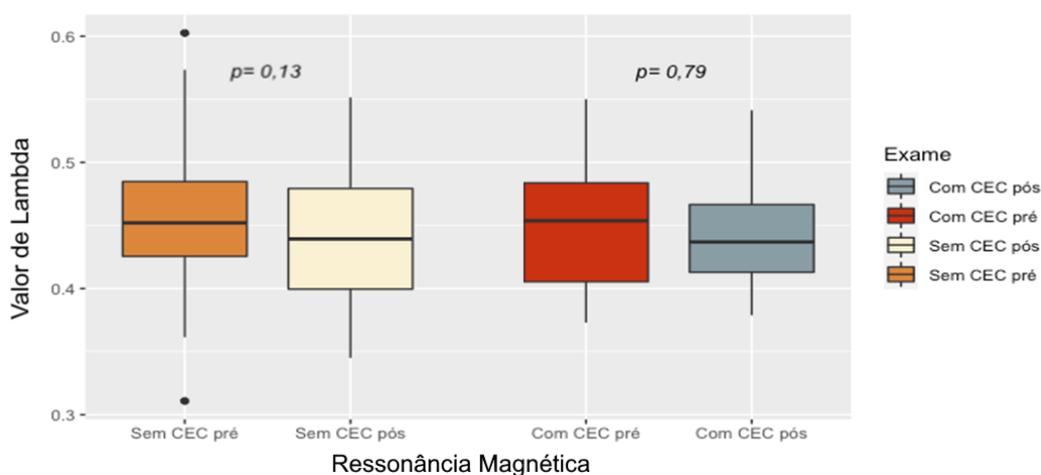
Ressalta-se que, embora tenha havido um aumento significativo dos valores do ECV após os procedimentos, isso foi acompanhado por uma queda significativa dos valores dos HT (parâmetro utilizado como fator de correção na fórmula do cálculo do ECV, como descrito anteriormente), após os procedimentos, em ambos os grupos (Figura 5).



**Figura 5 -** Diagrama de caixas dos valores de hematócrito (%) antes e após os procedimentos nos dois grupos



Todavia, a mediana dos valores do coeficiente de partição  $\lambda$  não variou de forma significativa, após os procedimentos, em nenhum dos dois grupos, bem como não houve diferenças significativas dos valores na comparação entre os grupos (Figura 6).



**Figura 6 -** Diagrama de caixas dos valores do coeficiente de partição ( $\lambda$ ) antes e após os procedimentos, nos dois grupos

Não houve variação significativa na FEVE após os procedimentos, que permaneceram dentro dos limites da normalidade nos dois grupos. Os valores dos VDIFVE e VDIFVD foram significativamente menores, após os procedimentos em ambos os grupos. Um discreto aumento no valor da massa do VE foi observado, após as intervenções apenas no grupo com CEC.

Os resultados referentes aos parâmetros da RMC antes e após os procedimentos dos dois grupos, estão expostos nos dados das Tabelas 2 e 3.

**Tabela 2** - Dados referentes aos parâmetros da RMC antes e após os procedimentos no grupo submetido a CRM sem CEC

	Pré-cirurgia	Pós-cirurgia	Valor de <i>p</i>
<b>FEVE (%)</b>	65 (59 – 70)	67 (60,5 – 72)	0,24
<b>Massa ventricular (g)</b>	113 (95 – 137)	107 (92 – 119)	0,27
<b>VDFIVE (ml/m<sup>2</sup>)</b>	70 (61 – 79)	60 (56,5 – 70)	<0,001
<b>VDFIVD (ml/m<sup>2</sup>)</b>	62 (52 – 71)	57 (52 – 66)	0,03
<b>T1 nativo (ms)</b>	1022 (995 – 1050)	1042 (991 – 1065)	0,5
<b>Lambda <math>\lambda</math></b>	0,45 (0,43 – 0,48)	0,44 (0,4 – 0,48)	0,13
<b>ECV (%)</b>	27,3 (24,4 – 29,9)	30,6 (27,1 – 33,5)	<0,001

Valores são expressos em mediana e intervalos interquartis.

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VDFIVE: volume diastólico final indexado do ventrículo esquerdo. VDFIVD: volume diastólico final indexado do ventrículo direito.  $\lambda$ : coeficiente de partição. ms: milissegundos. ECV: fração de volume extracelular.

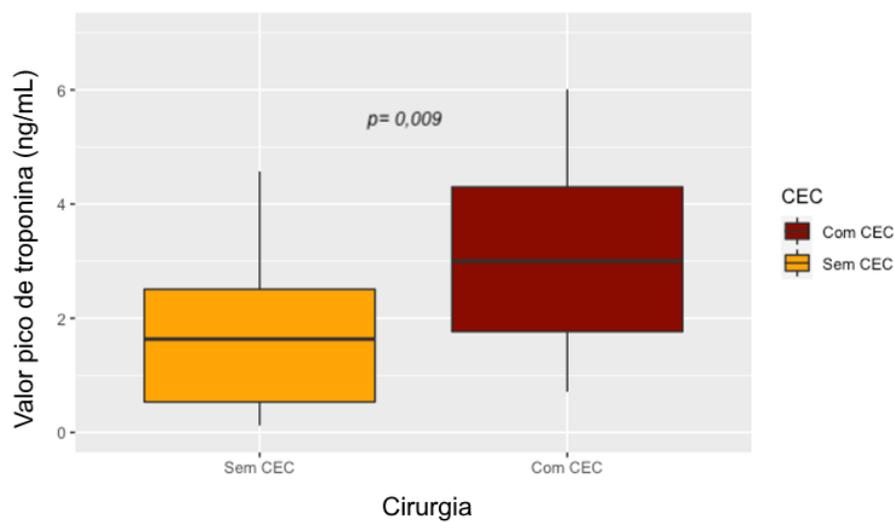
**Tabela 3** - Dados referentes aos parâmetros da RMC antes e após os procedimentos no grupo submetido a CRM com CEC

	Pré-cirurgia	Pós-cirurgia	Valor de <i>p</i>
<b>FEVE (%)</b>	62,5 (58,5 – 68,5)	67 (62 – 70)	0,06
<b>Massa ventricular (g)</b>	107 (88 – 123)	112 (94 – 135)	0,01
<b>VDFIVE (ml/m<sup>2</sup>)</b>	67,5 (60 – 76,5)	61,5 (56 – 71)	0,02
<b>VDFIVD (ml/m<sup>2</sup>)</b>	64 (56 – 73)	56 (50 – 67)	0,007
<b>T1 nativo (ms)</b>	1019 (1004 – 1047)	1023 (1002 – 1056)	0,68
<b>Lambda <math>\lambda</math></b>	0,45 (0,4 – 0,48)	0,44 (0,41 – 0,47)	0,79
<b>ECV (%)</b>	26,1 (23,9 – 28,4)	30,7 (28,4 – 34,9)	<0,001

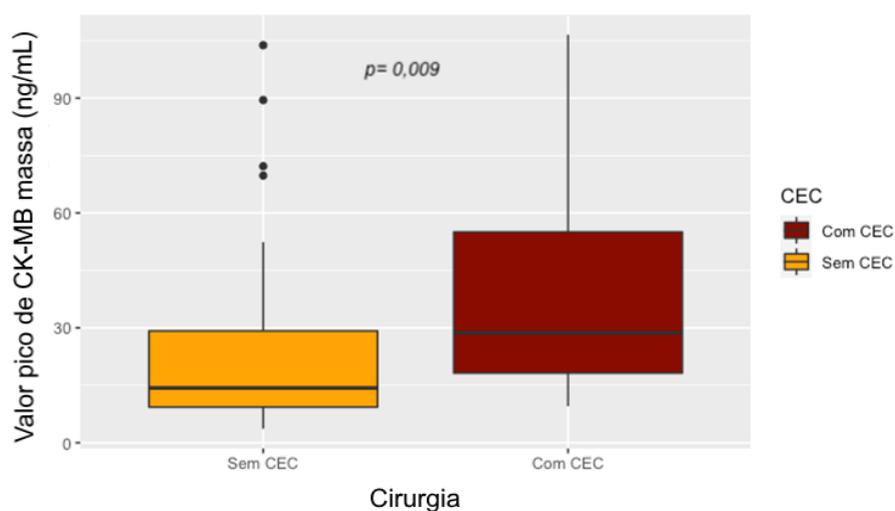
Valores são expressos em mediana e intervalos interquartis.

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VDFIVE: volume diastólico final indexado do ventrículo esquerdo. VDFIVD: volume diastólico final indexado do ventrículo direito.  $\lambda$ : coeficiente de partição. ms: milissegundos. ECV: fração de volume extracelular

Em relação aos parâmetros laboratoriais, foi observado um maior e significativo pico de liberação de marcadores de necrose miocárdica, após intervenções com uso de CEC (Figuras 7 e 8). Os dados laboratoriais estão apresentados abaixo nos dados da Tabela 4.



**Figura 7 -** Diagrama de caixas dos valores da TnI após os procedimentos sem e com CEC, respectivamente



**Figura 8 -** Diagrama de caixa dos valores da CKMB-Massa os procedimentos sem e com CEC, respectivamente

**Tabela 4** - Valores de biomarcadores cardíacos após os procedimentos de ambos os grupos

	Sem CEC	Com CEC	Valor de <i>p</i>
<b>Troponina I (pico) ng/ml</b>	2,19 (0,69-3,4)	3,55 (2,12-4,9)	0,009
<b>CKMB-Massa (pico) ng/ml</b>	14,3 (9,3-29,2)	28,7 (18,2-55,4)	0,009

Valores são expressos em mediana e intervalos interquartis.

CKMB-Massa: Creatino-fosfoquinase fração MB-Massa. PCR: proteína C reativa. AUT: área sobre a curva total.

Todos os pacientes foram também estratificados em dois grupos, de acordo com o valor de pico da CKMB-Massa: o primeiro grupo, foi composto por aqueles com liberação maior que 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e o segundo grupo pelos pacientes que apresentaram liberação menor que 10 vezes o LSN. Dessa forma, dos 76 pacientes do estudo, 17 (22.3%) apresentaram valores de pico da CKMB-Massa maior que 10 vezes e 59 (77.7%) apresentaram valores de pico menor que 10 vezes o LSN. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação aos achados do mapa T1 e da fração de ejeção. Nos dois grupos, houve aumento dos valores do ECV em relação à primeira RMC, conforme já observado anteriormente. Os dados destes dois grupos de pacientes estão apresentados nas Tabelas 5 e 6.

**Tabela 5 -** Valores de CKMB-Massa e achados da RMC antes e após as cirurgias em pacientes estratificados, de acordo com o valor de pico maior que 10 vezes o LSN

	Pré-cirurgia	Pós-cirurgia	Valor de <i>p</i>
<b>CKMB-Massa (ng/ml)</b>	0,92 (0,55-1,45)	70,2 (54,8-84,1)	<0,001
<b>Achados da RMC</b>			
<b>FEVE (%)</b>	63 (61-70)	66 (61-71)	0,58
<b>Mapa T1</b>			
<b>T1 nativo (ms)</b>	1009 (999-1041)	1025 (986-1069)	0,45
<b>ECV (%)</b>	26,6 (24,0-30,4)	31,2 (26,9-34,8)	0,004
<b>Coeficiente de partição <math>\lambda</math></b>	0,46 (0,44-0,49)	0,46 (0,42-0,50)	0,92

Valores são expressos em mediana e intervalos interquartis.

CKMB-Massa: Creatino-fosfoquinase fração MB-Massa. RMC: ressonância magnética cardíaca. URL: *Upper reference limit*. FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.  $\lambda$ : coeficiente de partição. ms: milissegundos. ECV: fração de volume extracelular

**Tabela 6 -** Valores de CKMB-Massa e achados da RMC antes e após as cirurgias em pacientes estratificados, de acordo com o valor de pico menor que 10 vezes o LSN

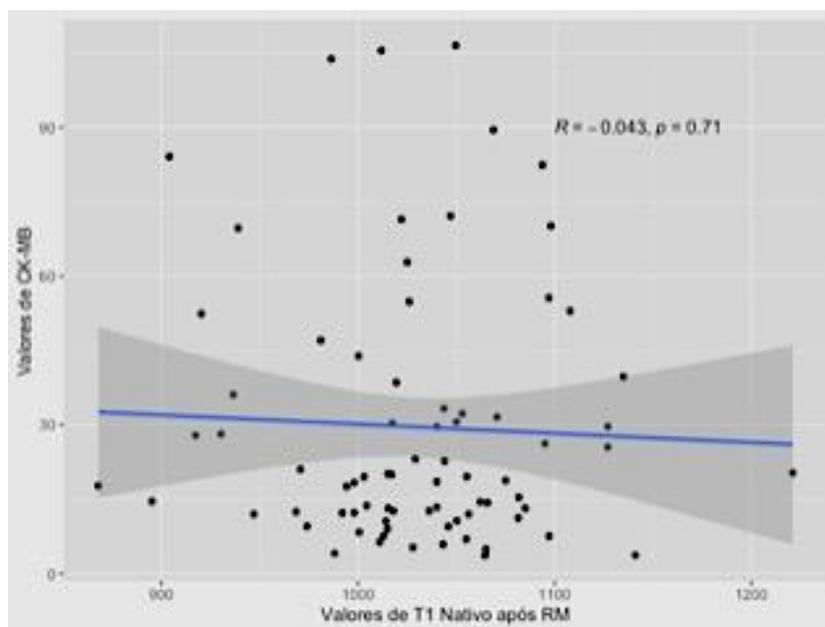
	Pré-cirurgia	Pós-cirurgia	Valor de <i>p</i>
<b>CKMB-Massa (ng/ml)</b>	1,10 (0,46-1,50)	14,5 (10,6-22,9)	<0,001
<b>Achados da RMC</b>			
<b>FEVE (%)</b>	64 (58-70)	67 (60-70)	0,17
<b>Mapa T1</b>			
<b>T1 nativo (ms)</b>	1024 (1000-1051)	1036 (1002-1063)	0,41
<b>ECV (%)</b>	26,7 (24,5-29,6)	30,6 (28,0-32,6)	<0,001
<b>Coeficiente de partição <math>\lambda</math></b>	0,45 (0,41-0,48)	0,43 (0,40-0,48)	0,17

Valores são expressos em mediana e intervalos interquartis.

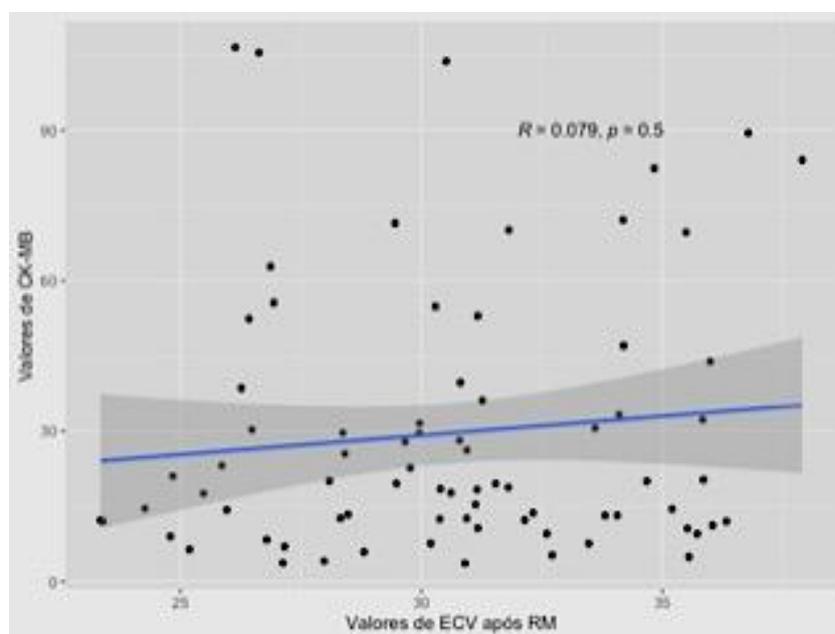
CKMB-Massa: Creatino-fosfoquinase fração MB-Massa. RMC: ressonância magnética cardíaca. URL: *Upper reference limit*. FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.  $\lambda$ : coeficiente de partição. ms: milissegundos. ECV: fração de volume extracelular

Além disso, não houve correlação significativa entre os valores de pico da CKMB-Massa e os valores de T1 nativo, ECV, coeficiente de partição lambada e fração de ejeção após os procedimentos, conforme observa-se nas Figuras 9, 10, 11 e 12, respectivamente.

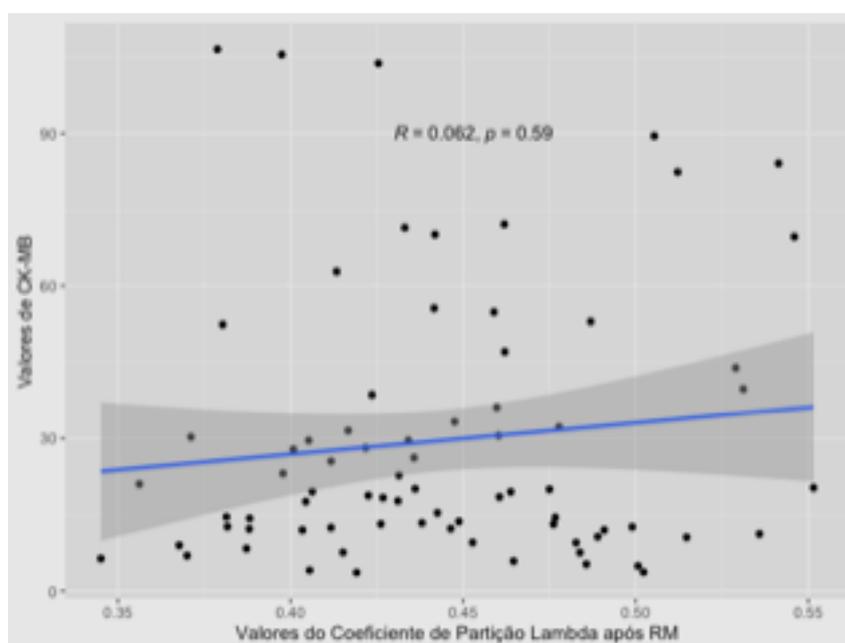
Em nenhum dos pacientes estudados nesta mostra, houve modificação patológica no ECG, como novas ondas Q ou BRE novo.



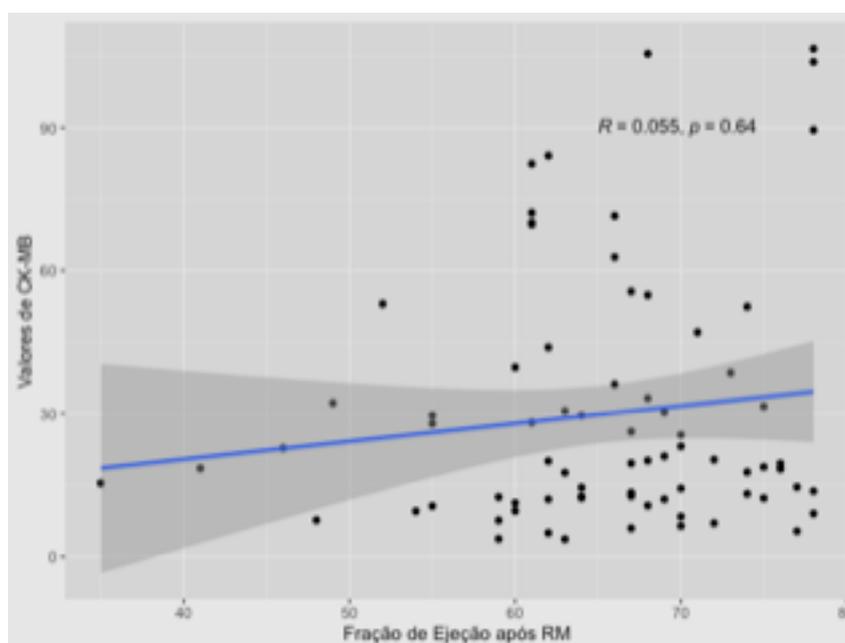
**Figura 9** - Diagrama de dispersão dos valores de pico da CKMB-Massa e T1 nativo, após os procedimentos, do grupo total de pacientes



**Figura 10** - Diagrama de dispersão dos valores de pico da CKMB-Massa e do ECV, após os procedimentos, do grupo total de pacientes.



**Figura 11** - Diagrama de dispersão dos valores de pico da CKMB-Massa e do coeficiente de partição lambda ( $\lambda$ ), após os procedimentos, do grupo total de pacientes



**Figura 12** - Diagrama de dispersão dos valores de pico da CKMB-Massa e da FEVE, após os procedimentos, do grupo total de pacientes



## **6 Discussão**

---

---

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados principais deste estudo mostram que, na ausência de novo realce tardio (infarto documentado) ou edema, as cirurgias de revascularização miocárdicas, com e sem CEC, não estão associadas ao desenvolvimento de dano ao tecido cardíaco, na avaliação realizada pelo mapeamento T1. Apesar da excessiva liberação de marcadores de necrose miocárdica, após os procedimentos, sobretudo com uso de CEC, os parâmetros do mapa T1 (microestruturais), assim como os parâmetros anátomo-funcionais da RMC (macroestruturais), foram similares antes e após os procedimentos, sugerindo a preservação da integridade da membrana celular dos miócitos.

Na análise do mapa T1, foi observado que os valores do T1 nativo não tiveram alterações significativas, após as intervenções em nenhum dos dois grupos. Conforme dados presentes na literatura, os valores de T1 nativo aumentam significativamente nos casos agudos de edema miocárdico em modelos animais e humanos <sup>(29, 30)</sup>. Estágios precoces de edema celular, expansão do espaço extracelular, inflamação e necrose miocárdica podem prolongar os valores do T1 nativo <sup>(31)</sup>. Sendo assim, os achados deste estudo referentes ao T1 nativo não dão suporte à hipótese de desenvolvimento de lesão miocárdica, após os procedimentos.

Todavia, houve um aumento significativo dos valores do ECV nos dois grupos após as intervenções. O fato seria esperado nos casos de aumento dos valores do T1 nativo (edema ou necrose celular) e, mais

especificamente, secundário à deposição de colágeno na matriz extracelular com progressão para fibrose intersticial difusa. Contudo, neste estudo, as RMCs foram realizadas, em média, uma semana após as cirurgias, tempo considerado relativamente insuficiente para o desenvolvimento de tais alterações fisiopatológicas. Além disso, o aumento dos valores do ECV foi acompanhado de uma queda significativa dos valores dos hematócritos em ambos os grupos, após os procedimentos. Entende-se que esta queda pode ter sido secundária às alterações volêmicas geradas no período perioperatório, como a hemodiluição, e, mais provavelmente, a sangramentos relacionados às cirurgias. Por outro lado, os valores do coeficiente de partição *lambda* (relação entre o T1 do miocárdio e o T1 do sangue, antes e após a administração de contraste), que representam especificamente as alterações teciduais, não tiveram variações significativas após as cirurgias em nenhum dos dois grupos. Isso pode ser demonstrado na fórmula utilizada para cálculo do ECV descrita anteriormente, na qual, após os procedimentos, o aumento dos valores ocorreu na mesma magnitude do decréscimo dos valores dos hematócritos. Assim, estes achados não devem ser interpretados como dano miocárdico.

Outros parâmetros anatômicos e funcionais ventriculares analisados como FEVE, VDFIVE, VDFIVD e a massa ventricular também não foram comprometidos após as intervenções, confirmando a estabilidade dos achados da microestrutura. Diferente dos resultados de outros estudos <sup>(26)</sup> em que foi encontrada queda da FEVE, após cirurgias com CEC e aumento após procedimentos sem CEC, este estudo mostrou que a FEVE foi

preservada nos dois grupos, após as cirurgias. Além disso, foi observado um pequeno aumento em seus valores nos dois grupos, apesar da expressiva liberação de marcadores de necrose miocárdica, após as intervenções com o uso da CEC. Adicionalmente, foi constatada uma redução dos volumes diastólicos finais ventriculares. Isso pode ter ocorrido em razão de alterações hemodinâmicas após a cirurgia, como hipovolemia, ou podem indicar uma melhora da função ventricular relacionada à revascularização do miocárdio isquêmico, com melhora do perfil hemodinâmico. Como era esperado, não houve alteração da massa ventricular após os procedimentos. Desta forma, esses resultados anatômicos e funcionais corroboram os achados do mapa T1, que não se relacionaram a danos ao tecido miocárdio, após os procedimentos de revascularização cirúrgica, ainda que tenha havido liberação de marcadores de necrose em níveis considerados anormais pelas definições atuais de infarto periprocedimento.

Assim como encontrado em estudos prévios <sup>(32)</sup>, os resultados deste estudo encontraram que o pico de liberação de troponina I e CKMB-massa foi maior após as cirurgias com CEC, mesmo na ausência de necrose miocárdica documentada. Conforme observado no estudo MASS V <sup>(25)</sup>, a grande maioria dos pacientes dos grupos cirúrgicos teve uma liberação anormal de troponina I, após as cirurgias. Todavia, menos de 20% destes pacientes desenvolveram novo realce tardio na RMC, após as intervenções. Além disso, naquele estudo, utilizando a RMC e o realce tardio como padrão-ouro, a CKMB-massa revelou maior acurácia em comparação à troponina I para o diagnóstico de infarto periprocedimento. Com base nisso,

nesto estudo, mesmo após estratificação dos pacientes, de acordo com o pico de CKMB-massa maior ou menor que 10 vezes o LSN, não foram observadas diferenças significativas nos achados do mapa T1 e da RMC, após as intervenções. Como pode ser visto nos dados da Tabela 5. O valor do pico de CKMB-massa no grupo com maior liberação desse marcador alcançou a mediana de 70,2 (intervalo interquartilico: 54,8-84,1) ng/ml. Mesmo nessa condição, não foi identificado dano no miocárdico pelo mapa T1 ou alterações patológicas nos parâmetros anatômicos e funcionais obtidos pela RMC, após os procedimentos. Apenas os valores do ECV aumentaram significativamente nos dois grupos, conforme já discutido anteriormente.

Adicionalmente, conforme demonstrado nas Figuras 8, 9, 10 e 11, não houve correlação significativa entre os valores pós-operatórios de pico da CKMB-massa e os valores do T1 nativo, ECV, coeficiente de partição lambda e FEVE, respectivamente. Isso reitera a hipótese de preservação da integridade do tecido miocárdico, visto que independentemente de níveis cada vez maiores de CK-MB, não se observou alteração linearmente crescente dos parâmetros da RMC relativos a sinais de dano miocárdico.

Assim, após a exclusão de pacientes com novo realce tardio (o que representa infarto do miocárdio nesse contexto) e pacientes com edema miocárdico, a expressiva liberação de marcadores de necrose miocárdica (especialmente, a troponina) após cirurgias de revascularização, sem evidência de dano miocárdico avaliado pelo mapa T1, leva ao questionamento do processo fisiopatológico envolvido nesta liberação

desses marcadores. Estudos posteriores com direcionamentos específicos poderão revelar novas informações relacionadas a esse tema. Por outro lado, o presente estudo reforça a ideia de que tais biomarcadores não podem ser interpretados isoladamente para caracterização do dano tecidual miocárdico periprocedimentos de revascularização.

Portanto, os resultados gerais do presente estudo confirmam que, na ausência de infarto do miocárdio documentado ou edema, a estrutura e a função do tecido miocárdico não são comprometidas, após cirurgias de revascularização.

## **7 Conclusão**

---

---

## **7 CONCLUSÃO**

Na população estudada, na ausência de infarto do miocárdio documentado (novo realce tardio) ou edema, o mapa T1 não identificou danos à integridade do tecido miocárdico, após as cirurgias de revascularização com e sem circulação extracorpórea, a despeito da excessiva liberação de marcadores de necrose miocárdica após os procedimentos.



## **8 Referências**

---

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. Jan MF, Tajik AJ. Modern imaging techniques in cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):874-91.
2. h-Ici DO, Jeuthe S, Al-Wakeel N, Berger F, Kuehne T, Kozerke S, Messroghli DR. T1 mapping in ischaemic heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(6):597-602.
3. Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, Pohost GM. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology.* 1982;143(1):157-68.
4. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):89.
5. Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, Si QL, Robson MD, Francis JM, Cuculi F, Kharbanda RK, Banning AP, Choudhury RP, Karamitsos TD, Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):15.
6. Okur A, Kantarci M, Kizrak Y, Yildiz S, Pirimoglu B, Karaca L, Oğul H, Sevimli S. Quantitative evaluation of ischemic myocardial scar tissue by unenhanced T1 mapping using 3.0 Tesla MR scanner. *Diagn Interv Radiol.* 2014;20(5):407-13.
7. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:2.

8. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU,  Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141-6.
9. Schelbert EB, Messroghli DR. State of the art: clinical applications of cardiac t1 Mapping. *Radiology*. 2016;278(3):658-76.
10. Salerno M, Sharif B, Arheden H, Kumar A, Axel L, Li D, Neubauer S. Recent advances in cardiovascular magnetic resonance: techniques and applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):e003951.
11. Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY, Chang S, Lee HJ, Hur J, Kim YJ, Choi BW. Myocardial T1 and T2 mapping: techniques and clinical applications. *Korean J Radiol*. 2017;18(1):113-31.
12. Ferreira VM, Piechnik SK, Robson MD, Neubauer S, Karamitsos TD. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: novel applications of T1 and T2 mapping. *J Thorac Imaging*. 2014;29(3):147-54.
13. Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, van der Geest RJ, Liu Y, Hundley WG, Gomes AS, Liu S, Nacif M, Bluemke DA, Lima JAC. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1280-7.
14. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):64.
15. Fontana M, White SK, Banypersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, Piechnik SK, Neubauer S, Roberts N, Moon JC. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and

reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):88.

16. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, Shakesprere J, Kellman P, Shroff SG, Schwartzman DS, Mulukutla SR, Simon MA, Schelbert EB. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126(10):1206-16.

17. Diao Ky, Yang Zg, Xu Wy, Liu X, Zhang Q, Shi K, Jiang L, Xie LJ, Wen LY, Guo YK. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):92.

18. Freyholdt T, Massoudy P, Zahler S, Henze R, Barankay A, Becker BF, Meisner H. Beneficial effect of sodium nitroprusside after coronary artery bypass surgery: pump function correlates inversely with cardiac release of proinflammatory cytokines. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42(3):372-8.

19. Kirklin JW, Conti VR, Blackstone EH. Prevention of myocardial damage during cardiac operations. *N Engl J Med*. 1979;301(3):135-41.

20. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):S715-20.

21. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(2):223-31.

22. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):232-44.

23. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*. 2001;16(5):353-60
24. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215-52.
25. Hueb W, Gersh BJ, Alves da Costa LM, Costa Oikawa FT, Vieira de Melo RM, Rezende PC, Garzillo CL, Lima EG, Nomura CH, Villa AV, Hueb AC, Cassaro Strunz CM, Favarato D, Takiuti ME, de Albuquerque CP, Ribeiro da Silva EE, Franchini Ramires JA, Kalil Filho R. Accuracy of myocardial biomarkers in the diagnosis of myocardial infarction after revascularization as assessed by cardiac resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2202-8.
26. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury. A randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation*. 2004;109(3):345-50.
27. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):35.
28. Crow RS, Prineas RJ, Jacobs DR, Jr., Blackburn H. A new epidemiologic classification system for interim myocardial infarction from serial electrocardiographic changes. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):454-61.

29. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, Chen B, Hsu LY, Aletras AH, Shah S, Greiser A, Kellman P, Arai AE. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):596-603.
30. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, Friedrich MG, Robson MD, Neubauer S. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):42.
31. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, Holloway C, Choudhury RP, Kardos A, Robson MD, Friedrich MG, Neubauer S. T (1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58.
32. Alwan K, Falcoz PE, Alwan J, Mouawad W, Oujaimi G, Chocron S, Etievent JP. Beating versus arrested heart coronary revascularization: evaluation by cardiac troponin I release. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(6):2051-5.